Vergleichende Untersuchungen über die Vergiftungsgeschwindigkeit von g-Strophanthin, Scillaren und Folinerin am überlebenden Herz von Rana temporaria.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Wilhelm Schmitt

aus Erlangen

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz.

1936

1936/381

Dekan: Herr Geh. Medizinalrat Prof. Dr. med. Friedrich Jamin.
Referent: Herr Prof. Dr. phil. et. med. Konrad Schübel.

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Mai 1936

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Diese Dissertation ist gleichzeitig als Broschüre im Verlag Carl Nieft, Bleicherode/Harz, erschienen.

Inhaltsübersicht.

A. Einführung.

I. Calcium und Kalium. Calcium/Kaliumgleichgewicht. Digitaliswirkung und Calcium/Kaliumgleichgewicht.

II. Strophanthin, Scillaren und Folinerin.

III. Methodik.

B. Eigene experimentelle Untersuchungen am überlebenden Herzen von Rana temporaria.

Ermittlung der Vergiftungszeit bis zum Stillstand des Herzens bei:

I. Strophanthin.

a) bei Gegenwart von normalem Ringer.

b) bei Ca-freiem Ringer.

c) bei Ca-Überschuß in der Ringerlösung.

d) bei K-Überschuß in der Ringerlösung.

II. Scillaren.

a) bei Gegenwart von normalem Ringer.

b) bei Ca-freiem Ringer.

c) bei Ca-Überschuß in der Ringerlösung.

d) bei K-Überschuß in der Ringerlösung.

III. Folinerin.

a) bei Gegenwart von normalem Ringer.

b) bei Ca-freiem Ringer.

c) bei Ca-Überschuß in der Ringerlösung.

d) bei K-Überschuß in der Ringerlösung.

C. Zusammenfassung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533902_0082

Einführung.

Viele Lebensvorgänge sind nur dann ohne Störungen möglich, wenn die in Frage kommenden tierischen bezw. pflanzlichen Zellen und Gewebe, insbesondere überlebende Organe von einer Flüssigkeit umspült werden, die eine möglichst konstante Zusammensetzung aus verschiedenen anorganischen Salzen, bezw. ihrer Ionen aufweist. Das Herz steht ebenso, wie der Gesamtorganismus unter dem direkten Einfluß der dieses Organ umgebenden Elektrolyte. Besondere Aufmerksamkeit wurde in der Forschung seit Jahrzehnten den Kationen und zwar besonders den Calcium-Ionen und Kalium-Ionen zugewandt, von deren Anwesenheit bekanntlich die physiologische Funktion aller Organe in erster Linie abhängig ist. Das Bestehen eines Antagonismus zwischen den einwertigen und zweiwertigen Kationen wurde an verschiedenen Pflanzen und Tieren nachgewiesen. Besonders deutlich und eindrucksvoll trat die Wirkung verschiedener Elektrolyte und zwar in der Hauptsache von Ca- und K-Ionen auf die Tätigkeit des isolierten Herzens zutage. (Fischer)[1], (Mandelstamm)[2]).

Die Wirkung von Ca-Ionen auf das isolierte Herz ist:

1. positiv inotrop: sie führt beim Maximum zum systolischen Stillstand und zur Erschöpfung des Herzens.

2. negativ chronotrop: sie tritt am isolierten Froschherz schon bei relativ geringem Kalküberschuß der Füllflüssigkeit des Herzens konstant auf.

3. positiv bathmotrop: periodische Schwankungen der Erregbarkeit kommen unabhängig vom Verhalten der einzelnen Herzperiode, bei mittleren und höheren Graden der Ca-Wirkung in Form der Lucianischen Gruppen zum Ausdruck. Während der Ruhepausen, durch welche diese Gruppen unterbrochen sind, kann die Erregbarkeit des Ventrikels für elektrische und mechanische Reize total aufgehoben sein, um während der Schlagperioden wieder zurückzukehren. Im Allgemeinen wirkt Ca, insoweit es sich um die Einzelperiode des spontan schlagenden Herzens handelt, bis in die

letzten Stadien unzweifelhaft positiv bathmotrop: die refraktäre Phase ist verkürzt.

Die Wirkung des Kaliums auf das Herz ist in allen drei Beziehungen negativ:

1. negativ inotrop: Abnahme der Amplituden und Alternation.

2. negativ chronotrop: meistens tritt Frequenzabnahme auf.

3. negativ bathmotrop: die refraktäre Phase ist verlängert. (Böhme)[3]).

Kalium verlangsamt den Herzschlag, setzt den Tonus des Herzmuskels herab und führt endlich zum diastolischen Stillstand.

Voraussetzung für eine normale Herztätigkeit ist ein bestimmtes Verhältnis der Salze zueinander, so wie es die Ringerlösung für Kalt- und Warmblüter aufweist. Störungen dieses Ca/K-Gleichgewichtes äußern sich in Frequenz-, Rhythmus-, Tonusänderungen usw.

Es kommt bei der Calciumwirkung nicht allein auf den aktuellen Calciumgehalt an, sondern in gleicher Weise muß sein „Antagonist" das Kalium berücksichtigt werden. Die Wirkung des Calciums (z. B. seine Kontrakturwirkung am Herzen) hängt also vor allem davon ab, inwieweit das „normale" Calcium/Kaliumgleichgewicht gestört ist. Calcium wirkt nur dann tonussteigernd (auch bei übernormalem Calciumgehalt), wenn gleichzeitig Kalium anwesend ist: also ist der Gleichgewichtszustand zwischen Calcium und Kalium auch für die Kontrakturwirkung des Calciums maßgebend (Fischer)[1]).

Zondek[4]) hat schon vor Jahren an Hand von eingehenden Untersuchungen gezeigt, wie ganz allgemein Giftwirkungen an Zellen durch eine quantitative Verschiebung der für das Zelleben notwendigen Elektrolytkombinationen, eine Änderung in ihrer Intensität und mitunter auch in ihrer Art erfahren können.

Die Wirkung von Digitalisstoffen am isolierten Herzen hängt ebenfalls vom physiologischen Gleichgewicht der Elektrolytionen in der Ernährungsflüssigkeit ab. Abweichungen von diesem Gleichgewicht verändern die Reaktionsfähigkeit der Angriffspunkte am Herzen, sodaß durch Überwiegen des einen oder anderen Elektrolyten die Wirkung von Giften mannigfach verändert wird.

Besonderes Interesse wurde schon vor geraumer Zeit dem Problem der Calcium- und Digitaliswirkung zugewandt. Durch Wirschinin[5]) wissen wir schon, daß Calcium die systolische Strophanthinwirkung unterstützt. Konschegg[6]) fand, daß ein bei Durchströmung mit Calcium-freier Ringerlösung stillgelegtes Herz durch Strophanthin wieder zum Schlagen gebracht werden kann. Es ist damit erwiesen, daß Digitalisglykoside auch bei Fehlen von Cal-

cium in der Durchströmungsflüssigkeit wirken können. Nicht nur der Calciumgehalt der Speisungsflüssigkeit ist aber von Bedeutung. Auch dem im Herzen selbst enthaltenen Calcium kommt eine hohe physiologische Wirksamkeit zu. (Böhm[3]).

Ob die Wirkung von Glykosiden an Ca gebunden ist, ist noch eine umstrittene Frage. Daß ein Zusammenhang zwischen Digitalis- und Calciumwirkung besteht, wird wohl allgemein angenommen und meist als synergistische Wirkung aufgefaßt (Mandelstamm[2]), teils wird aber auch die Auffassung vertreten, das Calcium eine „katalytische" Wirkung im Sinne der Steigerung der Digitaliswirkung ausübe. (Wiechmann[7]). Loewi[8]), der seine Versuche am isolierten Esculenten Herz ausgeführt hat, stellte fest, daß die Gegenwart von Calcium im Herzen bezw. der Speisungsflüssigkeit, von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen und für die Art der Wirkung von Glykosiden ist. Er fand, daß die therapeutische — besser nicht „kontrakturierende" — Wirkung als Steigerung der systolischen Kontraktion, und die Rhythmusänderung an die Gegenwart sehr geringer, die Kontrakturwirkung an höhere Calciumkonzentrationen geknüpft ist. Die Strophanthinwirkung soll derart sein, daß das Herz für Calcium sensibilisiert, d. h. für Ca empfindlicher gemacht wird. Die Frage, welcher Art die Wirkung des Strophanthins ist, durch die das Herz empfindlicher gemacht wird, steht noch offen. Untersuchungen haben nämlich ergeben, daß auch Ca-Verarmung das Herz Ca-empfindlicher machen kann, besonders aber wenn das Herz mit Strophanthin vorbehandelt wird.

Über die Wirkung anderer herzwirksamer Glykoside und zwar Digitoxin bezw. Digitaligenin und Calcium am isolierten Temporariaherz hat Fischer[1]) gearbeitet. Er gelangte zu folgenden Ergebnissen:

1. Calcium hat in der Konzentration der Ringerlösung auf den Verlauf der Digitoxinvergiftung des isolierten Froschherzens keinerlei Einfluß, speziell keine tonussteigernde Wirkung. Der Verlauf der Digitoxinvergiftung ist in Bezug auf Stärke des Tonus und Geschwindigkeit der Wirkung in Calcium-haltigem Normalringer und in Calcium-freiem Ringer derselbe.

2. Calcium in hoher tonussteigender Konzentration übt auf den Verlauf der Digitoxinvergiftung, wenn die Calciumverabreichung dem Digitoxin vorausgeht oder gleichzeitig mit diesem erfolgt, weder eine tonussteigernde Wirkung aus, noch wird der Eintritt des tonischen Digitoxinstillstandes beschleunigt.

3. Läßt man dem Calcium während kürzerer Zeit die Digitoxinwirkung am Herzen vorausgehen, so tritt bei viel kleinerer Ca-Konzentration ein Calciumtonus ein. Diese Sensibilisierung des Herzens

für Calcium durch vorausgehende Digitoxinwirkung ist nicht eine nur für zweiwertige Kationen geltende Wirkung, sondern es handelt sich hierbei um eine „unspezifische Zustandsänderung" des Herzens im Sinne einer allgemein erhöhten Kontrakturbereitschaft. Die Digitalisstoffe wirken besonders stark sensibilisierend auf die Empfindlichkeit des Herzens für Calcium. In diesem Zustand, der durch die spezifische Wirksamkeit des Digitoxins am Herzen hervorgerufen wird, wirkt anscheinend jeder Reiz als Kontrakturreiz, wenigstens ist es möglich, mit Stoffen eine Tonuszunahme zu erzeugen, wie z. B. mit Kalium und Aethylalkohol, die am normalen Herzen keine Kontrakturwirkung ausüben.

4. Diese „Sensibilisierung" ist aber nicht im Sinne von Loewi[8]) aufzufassen, sondern es ist im Gegenteil zu betonen, daß Digitoxin und Calcium zwar am Herzen äußerlich ähnliche Wirkungen hervorrufen, aber in ihrem Wesen durchaus differente, prinzipiell verschiedene Stoffe mit verschiedenen Angriffspunkten am Herzen darstellen. Digitoxinwirkung ist also bestimmt keine Calciumwirkung. Digitoxin und Calcium wirken nicht in identischer Weise am Herzen. Zu der Auffassung, daß die Digitaliswirkung eine Wirkung sui generis ist und mit derjenigen von Calcium und anderen zweiwertigen Kationen nicht identifiziert werden kann, gelangte auch Tominaga[9]).

Vergiftungsverlauf und Vergiftungszeit geben uns Aufschluß über die Wirkungsweise der verschiedenen Glykoside. Vergiftungszeit ist aber nicht identisch mit Wirkungsstärke der Glykoside, denn es handelt sich ja hier nur im wesentlichen um die Messung von Bindungsgeschwindigkeiten. Zu einer eindeutigen Beurteilung der Wirkungsstärke von Giften unter Ausschaltung der Zeit gelangt man, wenn man erstens die Verteilung der Substanzen zwischen Umgebung und Zelle feststellt und zweitens die absolut gebundenen Mengen bei wirksamen Konzentrationen bestimmt. (Weizsäcker[10]).

Konschegg[6]) stellte hinsichtlich der Vergiftungszeit von Strophanthin am isolierten Herzen von Rana esculenta fest, daß

1. der Eintritt des Herzstillstandes in Calcium-freier Lösung durch Strophthin sehr beträchtlich hiinausgeschoben wird.

2. durch Kaliumüberschuß der Stillstand durch Strophanthin sehr beträchtlich hinausgeschoben wird.

Loewi[8]) berichtet über den Vergiftungsverlauf in Strophanthinhaltiger, Calcium-freier Ringerlösung folgendes: Zunahme der systolischen Zusammenziehung, später regelmäßig Frequenzhalbierung, Unregelmäßigkeit der Schlagfolge und -größe, schließlich Stillstand in Mittelstellung. Über die Vergiftungszeit in Kalium-haltigem Ringer stellte er fest: Strophanthin in Kaliumhaltigem Ringer schiebt

den Stillstand des Herzens hinaus. Auswaschen des mit Strophanthin zum Stillstand gebrachten Herzens ist wirkungslos, Calcium-freier Ringer hebt ihn jedoch auf.

Fischer[1]) fand ebenfalls, daß bei der Einwirkung des Strophanthins in Calcium-freiem Ringer die Zeit bis zum Eintritt des irreversiblen Stillstandes gegenüber Versuchen in Normalringer verlängert wird. Die tonisierende Wirkung des Strophanthins wurde durch den Calciummangel nicht wesentlich beeinflußt. Der Stillstand war bei Konzentrationen von 1 : 200 000 bis 1 : 100 000 stark bis maximal tonisch. Fasching[11]) gibt für eine Strophanthinkonzentration von 1 : 200 000, nach Ausschaltung aller Ergebnisse, die für eine exakte Wertung nicht in Frage kommen, eine Vergiftungszeit von 9,7 Minuten an. Die Versuche wurden am isolierten Herzen des Landfrosches durchgeführt. Dieser gibt genauere Ergebnisse als der Wasserfrosch und ist zu jeder Zeit verwendbar. Folgende Feststellungen sind für die Versuche von Bedeutung. Strophanthin aus dem Herzen auszuwaschen ist trotz Anwendung aller erdenklichen Mittel nicht gelungen. In den Sommermonaten tritt eine Verlängerung der Zeit bis zum Eintritt des systolischen Stillstandes gegenüber den Wintermonaten ein. Bei Temperaturen über 25° kommt es zu einer direkten Schädigung der Herztätigkeit. Es kam z. B. bei 18° und einer Strophanthinkonzentration von 1 : 200 000 nach 12 Minuten zum systolischen Stillstand, während bei 26° unter denselben Bedingungen bereits nach 4,6 Minuten der Stillstand eintrat. Der Einfluß des Gewichtes des ganzen Frosches auf das Ergebnis ist nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Was das Verhalten des Geschlechts anbelangt, ist festgestellt worden, daß bei Konzentrationen von 1 : 200 000 bis 1 : 500 000 die Vergiftungszeit bei weiblischen Fröschen in geringem Maße verlängert wird. Zur Frage der Genauigkeit der gewonnenen Resultate wäre zu sagen, daß Konzentrationen von 1 : 100 000 bis 1 : 400 000 am günstigsten sind. Starke Verdünnungen ergeben ziemlich große Streuungswerte.

Über Scillaren-Wirkung und Vergiftung unterrichtet uns Grünwald[12]). Er hat seine Versuche am Esculentenherzen und nur ausnahmsweise am Temporarienherzen ausgeführt. Die toxische Scillarenwirkung besteht zunächst in einer Verlangsamung der Schlagfolge des Ventrikels, dann in Überleitungsstörungen, häufig mit Halbierung der Pulszahl, endlich Stillstand in Mittelstellung oder seltener in Systole. Für das Esculentenherz ergab sich bei einer Konzentration von 1 : 100 000 eine Vergiftungszeit von 17—20 Minuten; für das Temporarienherz bei einer Konzentration von 1 : 200 000 eine solche von 17 Minuten und zwar häufig in Systole. Calciumüberschuß in der Ringerlösung wirkt bei stärkerer Scillaren-

konzentration hemmend auf die Vergiftungszeit; schwächere Konzentrationen bleiben auch in kalkreichem Ringer unwirksam. In kalkfreiem Ringer ist Scillarenwirkung nicht gehemmt; der Ablauf und das Bild der Vergiftung ist wie im normalem Ringer. Der Stillstand erfolgt zumeist in Mittelstellung. Scillaren in Ringer mit doppeltem Kaliumgehalt wirkt rascher und intensiver und führt zu systolischem Stillstand. Scillaren kann durch kalkfreien Ringer sehr leicht und rasch ausgewaschen werden. Die Angaben Grünwald's sind leider nicht immer vollkommen klar; dies gilt besonders hinsichtlich der Vergiftungszeit.

Vom Folinerin ist aus Versuchen am isolierten Froschherzen bekannt, daß es in einer Verdünnung von 1 : 500 000 noch tonischen Stillstand macht, der durch Auswaschen wieder zu beheben sei. (Flury, Neumann)[13]).

Da die meisten Autoren zu ihren Untersuchungen wohl der Einfachheit und Bequemlichkeit halber als Testobjekt in den meisten Fällen das isolierte Herz von Rana esculenta verwendeten, sollten in den folgenden Versuchsreihen unsere Untersuchungen ausschließlich an isolierten Herzen von Feldfröschen vorgenommen werden. Nach Angabe von Führer und Fasching führen solche Untersuchungen zu sicheren und zuverlässigeren Resultaten. Es wurde der Versuch gemacht g-Strophanthin mit Scillaren und Folinerin unter möglichst gleichen Bedingungen zu vergleichen. Dabei spielte die Vergiftungszeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes eine besondere Rolle.

Zur Prüfung wurden folgende Präparate verwandt:

1. kristallisiertes g-Strophanthin. Es wurde eine Alkohol-Glyzerinstammlösung (nach Fasching) 1 : 200 hergestellt, aus dieser alle 14 Tage eine Lösung von 1 : 1000, aus der dann täglich die nötigen schwächeren Konzentrationen durch Verdünnung mit Ringerlösung bereitet wurden.

2. Scillaren. Es handelt sich hierbei um ein Reinglykosid aus Bulbus-Scillae. Die von der Chemischen Fabrik Sandoz A.G. in den Handel gebrachten Ampullen (zu intravenösen Injektionen) mit einer Konzentration von 1 : 2000 dienten als Stammlösung.

3. Folinerin. Das erst vor ungefähr einem Jahr von Schering-Kahlbaum A.G. Berlin in den Handel gebrachte Präparat enthält ein aus Oleanderblättern hergestelltes, chemisch reines Glykosid, das digitalisähnliche Wirkung besitzt. Eine Lösung von 1 : 2500, wie sie das Handelspräparat bietet, diente als Ausgangslösung für die täglich neu hergestellten schwächeren Konzentrationen.

Methodik.

Es wurden fast ausschließlich isolierte Herzen von Rana temporaria verwendet, da Vorversuche mit überlebenden Wasserfroschherzen ungenaue Werte ergaben. Die Untersuchungen wurden nach der von Straub angegebenen Versuchsanordnung ausgeführt. Die Bewegungen des Ventrikels wurden am Kymographion aufgezeichnet. Die angewandte Normalringerlösung hatte folgende Zusammensetzung: NaCl 6,0 g, KCl 0,075 g, $CaCl_2$ 0,1 g, $NaHCO_3$ 0,1 g auf 1000 ccm Aqua dest. Die Füllung der Kanüle betrug immer 1 ccm. Ringerwechsel und Auswaschen wurde mittels Pipette ausgeführt.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel den Vergiftungsverlauf und insbesondere die Vergiftungszeit von Folinerin, Scillaren und Strophanthin in normalem und verändertem Ionenmilieu festzustellen.

Eigene Untersuchungen am isolierten Herzen von Rana temporaria.

I. Strophanthinwirkung:

a) in normaler Ringerlösung.

Strophanthinkonzentrationen von 1 : 200 000 zeigten jedesmal den für toxische Strophanthindosen charakteristischen Vergiftungsverlauf. Das Glykosid wurde zugegeben, nachdem das Herz erst einige Minuten in normaler Ringerlösung geschlagen hatte. Es erfolgte, nach verhältnismäßig kurzer Latenzzeit Ansteigen der Hubhöhe. Nach einigen Minuten konnte dann auch eine Tonussteigerung, also beginnende Kontrakturwirkung beobachtet werden. Verlangsamung der Schlagfolge, sowie Rhythmusstörungen, besonders Frequenzhalbierung traten in allen Fällen besonders spät ein. Starke Tonuszunahme und Herzstillstand in Systol erfolgte bei stärkerer Konzentration. Bei einer Konzentration von 1 : 500 000 kam das Herz, nach sonst typischem Vergiftungsverlauf nach 18 Minuten in Mittelstellung zum Stillstand. Die Vergiftungszeit für die Konzentration von 1 : 200 000 betrug im Durchschnitt 11 Minuten. Der Vorhof schlug dann fast immer für einige Zeit langsam aber regelmäßig weiter. Auswaschen mit Normalringerlösung brachte den Ventrikel nicht mehr zu Kontraktionen. Dagegen gelang dies mit Ringer ohne Calcium und zwar kontrahierte sich der Ventrikel noch nach zwei Stun-

den regelmäßig, aber stark verlangsamt. Von einer vollkommenen Erholung kann man jedoch in diesem Falle nicht sprechen.

b) in Ringer ohne Calcium.

Strophanthin in Calcium-freiem Ringer schiebt den Ventrikelstillstand gegenüber Normalringer erheblich hinaus. Sonst ist aber die Strophanthinwirkung nicht gehemmt. Der Tonusanstieg beginnt erst nach einiger Zeit, ganz allmählich und steigt langsam an. Zur Maximalkontraktion, also systolischem Herzstillstand kommt es nicht. Der Stillstand erfolgt unter stärkerer Tonuszunahme, aber mehr in Mittelstellung. Frequenzänderungen äußern sich, wie auch in Normalringer in einer stetig fortschreitenden Verlangsamung der Schlagfolge. Bei einer Strophanthinkonzentration von 1 : 200 000 trat der Stillstand in Ringer ohne Calcium erst nach 35 Minuten ein. Der Vorhof kam kurze Zeit später ebenfalls zum Stillstand und war leicht dilatiert. Durch Auswaschen gelang es zwar wieder Kontraktionen hervorzurufen, von einer Erholung konnte man aber auch in diesem Falle nicht sprechen.

c) bei Calciumüberschuß.

Die Strophanthinwirkung in Ringerlösung mit Calciumüberschuß zeigt gegenüber der Wirkung in Normalringer, sowohl hinsichtlich des Vergiftungsverlaufes, wie der Vergiftungszeit keine wesentlichen Änderungen. Strophanthinkonzentrationen von 1 : 200 000 in Ringerlösung mit 100 % und 200 % Calciumüberschuß ergaben am isolierten Herzen den typischen Vergiftungsverlauf, wie in Normalringer. Einen die tonussteigernde Wirkung des Strophanthins unterstützenden Einfluß übt der Calciumüberschuß nicht aus. Der maximale Endeffekt d. h. Stillstand in Systole trat fast in der gleichen Zeit ein, als in Normalringer. Eine Verbesserung der Stophanthinwirkung durch vermehrten Ca-Gehalt der Ringerlösung ist also nicht festzustellen. Der Stillstand ist fast irreversibel. Es gelang nur durch Auswaschen mit Ringerlösung ohne Calcium schwache Kontraktionen auszulösen. Die Schlagfolge war sehr langsam. In der Mehrzahl der Fälle gelang ein Auswaschen, wenn auch nur für kurze Zeit mit Ringer ohne Calcium nicht. Von einem Auswaschungserfolg im Sinne einer Erholung ist natürlich überhaupt nicht zu sprechen.

d) bei Kaliumüberschuß.

Strophanthin in einer Konzentration von 1 : 200 000 in Ringerlösung mit erhöhtem Kaliumgehalt (100 % und 500 %) führt am isolierten Herzen im Gegensatz zur Wirkung in Normalringerlösung zu einer Verlängerung der Vergiftungszeit. Der Stillstand erfolgte unter obigen Bedingungen in 17 bzw. 21 Minuten in Mittelstellung. Bei Zugabe der Ringerlösung mit erhöhtem Kaliumgehalt begann die Hubhöhe abzusinken; Kalium hemmt also die Kontrakturwirkung. Auch ein geringes Absinken des Muskeltonus, also diastolische Wirkung war in den meisten Fällen, jedoch nicht immer zu beobachten. Die Strophanthinwirkung äußerte sich dann anfangs in einer Zunahme der Hubhöhe. Nach ungefähr 10 bis 12 Minuten begann die Hubhöhe des Herzens zu sinken und die Intensität der Diastole nahm ab. Zur gleichen Zeit konnte auch eine deutlichere Frequenzabnahme beobachtet werden. Rhythmusstörungen äußerten sich in einigen Fällen so, daß eine kürzere Zeit lang eine kräftige Kontraktion, also Zunahme der Hubhöhe, einer schwächeren Kontraktion, also Abnahme der Hubhöhe, folgte. Man kann sagen, daß der Stillstand des Herzens ein irreversibler ist, wenn es auch gelang mit Ringer ohne Calcium in zwei Fällen für längere Zeit regelmäßige, aber stark verlangsamte Kontraktionen hervorzurufen.

Interessante Aufzeichnungen waren in einem Falle mit 500 % Kaliumüberschuß zu beobachten. Bei Zugabe der Ringerlösung mit erhöhtem Kaliumgehalt erfolgte eine Abnahme der Systole. Nach 3 Minuten gleichmäßigen Schlagens wurde Strophanthin in einer Konzentration von 1 : 200 000 zugegeben. Nach 6 Minuten nahm die Hubhöhe allmählich ab, der Tonus stieg etwas an und in der 11. Minute erfolgte diastolischer Stillstand, der ungefähr 1 Minute dauerte. Dann kam es spontan wieder zu starken Kontraktionen, wobei die Systole bedeutend anstieg. Bis zur 18. Minute wurden die Kontraktionen wieder kleiner, die Frequenz nahm ab. Nun kam es spontan abermals zu mächtigen Kontraktionen des Herzens unter nochmaliger Zunahme der Hubhöhe. Unter Gruppenbildung und Abnahme der Schlagfolge kam es endlich zum systolischen Stillstand. Es ist also hiebei unter dem Einfluß des Kaliums zu Tonuszunahme und Kontraktur gekommen. Auch in einem Fall mit 200 % Kaliumüberschuß kam es zu systolischen Stillstand und zwar ohne wesentliche Verlängerung der Vergiftungszeit.

Zusammenstellung der Strophanthinversuche.

Strophanthin-Konzentration	Art d. Ringerlösung	Anzahl d. Versuche	Art d. Stillstandes	Vergiftungszeit
1 : 200 000	Normal-Ringer	4	systol.	11 Minuten
1 : 500 000	„	1	M.St.[1])	18 „
1 : 200 000	Ringer o. Calcium	2	M.St.	35 „
1 : 200 000	Ca-Überschuß 100 %	4	systol.	11 „
1 : 200 000	„ 200 %	2	systol.	10 „
1 : 200 000	K-Über-	4	3 M.St. 1 systol.	17 „
1 : 200 000	„ 500 %	2	1 systol. 1 M.St.	21 „

Ergebnis der Untersuchungen:

1. Am isolierten Herzen vom Feldfrosch beträgt die Vergiftungszeit für die g-Strophanthinkonzentration 1 : 200 000 11 Minuten. Der Stillstand erfolgt in Systole, bei schwächeren Konzentrationen von 1 : 500 000 jedoch in Mittelstellung.

2. Entzieht man der Ringerlösung das Calcium so wird die Vergiftungszeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes bedeutend verlängert. Der Stillstand erfolgt in diesem Fall in Mittelstellung.

3. Ein Überschuß von 100% und 200% Calcium hat keinen Einfluß auf die Vergiftungszeit. Das isolierte Herz kommt hiebei in Systole zum Stillstand.

4. Ein Kaliumüberschuß von 200% und 500% schiebt den Herzstillstand hinaus; er erfolgt hiebei teils in Systole, teils in Mittelstellung. Kaliumionen wirken ja der Calcium- und der Digitaliswirkung entgegen.

II. Scillarenwirkung:

a) in normaler Ringerlösung.

Die typische toxische Scillarenwirkung in normalem Ringer äußert sich am überlebenden Temporariaherz in langsamer Zunahme der Hubhöhe, später kam es dann zu Tonussteigerung, Abnahme der Schlagfolge, Rhythmusstörungen in Form von Gruppenbildungen

[1]) Mittelstellung.

und endlich Herzstillstand unter starker Kontraktion des Herzmuskels in Systole. Dieser charakteristische Verlauf ist bei einer Scillarenkonzentration von 1 : 200 000 zu beobachten. Schwächere Kontrationen von 1 : 400 000 und 1 : 500 000 erzeugten nicht immer dasselbe Vergiftungsbild. Eine allmähliche Abnahme der Schlagfolge war in allen Fällen zu erkennen. Rhytmusstörungen traten dagegen sehr selten auf. Ansteigen der Hubhöhe und Tonuszunahme setzten langsam ein, der Stillstand erfolgt in den meisten Fällen in Systole. In einzelnen Fällen kam es nicht zum maximalen Endeffekt. Man konnte in diesen Fällen, im Gegensatz zum vollkommen tonischen Stillstand vielleicht von einem „fast vollkommen tonischen Stillstand" sprechen. Bei Scillarenkonzentrationen von 1 : 500 000 kam es vor, daß einige Minuten nach Eintritt des Stillstandes spontan nochmals einige Ventrikelkontraktionen auftraten. Der Stillstand ist bei stärkeren Scillarenkonzentrationen irreversibel. Wenn es bei Anwendung schwächerer Konzentrationen nach mehrmaligem Auswaschen des Herzens für längere Zeit zu regelmäßigen, in ihrer Schlagfolge stark verlangsamten Kontraktionen gekommen ist, so ist auch da von einem reversiblen Stillstand nicht die Rede, denn zu einer vollkommenen Erholung kam es nicht mehr. Die Vergiftungszeit für eine Scillarenkonzentration von 1 : 400 000 betrug 10 Minuten.

Interessant sind zwei Versuche, die den Einfluß der Temperatur auf die Vergiftungszeit beleuchten. Normalerweise betrug die Vergiftungszeit bei einer Scillarenkonzentration von 1 : 500 000 11 Minuten bei einer durchschnittlichen Temperatur von 20°. Eine Temperaturerhöhung auf 25° brachte das isolierte Herz bereits nach 8 Minuten zum Stillstand. Auch kam es in diesen Fällen verhältnismäßig bald nach Zugabe des Scillaren zu Rhythmusstörungen und zwar erfolgte Gruppenbildung.

b) in Ringer ohne Calcium.

Scillaren in Calcium-freiem Ringer schiebt den Eintritt des Stillstandes des isolierten Landfroschherzens hinaus. Die Vergiftungszeit für Scillarenkonzentrationen von 1 : 400 000 und 1 : 500 000 betrug 19 bezw. 41 Minuten. Der Stillstand erfolgte in der Mehrzahl der Fälle in Mittelstellung und nur zum kleineren Teil kam es zu diastolischer Entstellung. Die Scillarenlösungen wurden immer erst zugegeben, nachdem das Herz 5 Minuten lang mit Ringer ohne Calcium als Füllflüssigkeit geschlagen hatte. Ringer ohne Calcium hat an und für sich plötzliche Abnahme der diastolischen und systolischen Herzfunktion zur Folge. Nach Zugabe von Scillaren in Konzentrationen von 1 : 500 000, 1 : 400 000 und 1 : 200 000 kam es zu einer all-

mählichen Zunahme der Kontraktionen des Herzmuskels. Auch die Diastole wurde in den meisten Fällen etwas größer. Abnahme der Schlagfolge war immer, Rhythmusänderungen in Form von Gruppenbildung jedoch nur teilweise zu beobachten. Die Scillarenwirkung als solche war sonach nicht gehemmt. Dem Ventrikelstillstand folgte in kürzerem Abstand auch Vorhofstillstand. Nach Auswaschen mit normalem Ringer kam der Ventrikel in Kontrakturstellung und für kurze Zeit waren anschließend geringe Kontraktionen zu sehen. In einem Falle kam der Ventrikel, nachdem er sich trotz mehrmaligen Auswaschens nicht mehr kontrahierte, bis zum nächsten Morgen wieder zum Schlagen. Die Kontraktionen waren aber nicht kräftig und die Frequenz stark verlangsamt. Eine vollkommene Erholung war also auch da nicht eingetreten. Es scheint aber, daß Scillaren nicht so fest im Herzen gebunden wird, als Strophanthin. Es ist seit geraumer Zeit bekannt, daß die Glykoside von Adonis vernalis, von Scilla und Strophanthus als Glykoside II. Ordnung angesehen werden müssen, weil sie eine geringere Haftfähigkeit wie Digitalisglykoside z. B. Digitoxin besitzen. (Fromherz).

c) bei Calciumüberschuß.

Für Scillarenkonzentrationen von 1 : 500 000 in Ringer mit 100 % und 200 % Calciumüberschuß ergab sich eine Vergiftungszeit von 21 bezw. 22 Minuten bis zum entgültigen Herzstillstand. Calciumüberschuß verlängert sonach die Vergiftungszeit für Scillaren am isolierten Herz von Rana temporaria. Calcium allein wirkt auf das isolierte Froschherz im Sinne einer „Sympathicuserregung" derart, daß die Systole vollständiger wird und die diastolische Erschlaffung abnimmt. Zugabe von Scillaren erfolgte jeweils erst, nachdem das Herz einige Minuten in Ringer mit erhöhtem Calciumgehalt geschlagen hatte. Eine Zunahme der Hubhöhe als Folge der Scillarenwirkung war jedoch in den meisten Fällen nicht mehr zu beobachten, denn durch den Calciumüberschuß war schon stärkste Muskelkontraktion, also maximale systolische Herzfunktion erreicht. Von der 7. bis 8. Minute ab begann der Tonus anzusteigen. Frequenzänderungen und zwar Verlangsamung der Schlagfolge trat ganz allmählich und relativ spät ein. Rhythmusstörungen waren selten in Form von Gruppenbildungen zu beobachten. Der Stillstand erfolgte

in einem Teil der Fälle in vollkommener Systole. Es kam zwar in den übrigen Fällen auch zu stark tonischer Entstellung, jedoch nicht zur vollständigen Kontraktur. Auswaschen mit Ringer mit erhöhtem Calciumgehalt und mit Normalringer führten nicht zur Erholung.

d) bei Calciumüberschuß.

Die Vergiftungszeit für Scillaren am isolierten Landfroschherzen in Ringer mit Calciumüberschuß ist gegenüber der Wirkung von Scillaren in Normalringer verlängert. Der Vergiftungsverlauf weist keine wesentlichen Veränderungen auf. Calciumüberschuß führt an und für sich allein im allgemeinen zu einer Vergrößerung der Diastole. Ringer mit erhöhtem Kaliumgehalt (200 %—500 %) wurde solange auf das isolierte Herz einwirken lassen, bis die Kontraktionen regelmäßig und gleichmäßig waren. Zugabe von Scillaren in einer Konzentration von 1 : 500 000 bewirkte eine ganz allmählich einsetzende und langsame Zunahme der Hubhöhe, der dann später eine Tonussteigerung folgte. Rhytmusstörungen in Form von Gruppenbildung kamen auch hier vor. Ein Abnehmen der Schlagfolge war in allen Fällen zu erkennen. Der Stillstand erfolgte bei einer Scillarenkonzentration von 1 : 500 000 und 200 % Kaliumüberschuß in der Ringerlösung durchschnittlich nach 21 Minuten in Mittelstellung. Teilweise bestand eine große Neigung zu atonischem Stillstand. Mit Normalringer gelang es in einem Falle das isolierte Herz innerhalb 4 Stunden durch häufiges Auswaschen zu vollkommen regelmäßigen, kräftigen Kontraktionen von normaler Frequenz zu bringen. Auch in den übrigen Versuchen kam es durch Auswaschen mit Normalringer oder Ringer ohne Calcium für längere Zeit zu kräftigen Kontraktionen. In oben genanntem Fall wurde, nachdem das Herz in Normalringer regelmäßig schlug nochmals Ringer mit 200 % Kaliumüberschuß zugegeben. Es kam darnach zu einer plötzlichen, ziemlich starken Tonussteigerung ohne gleichzeitige Zunahme der Hubhöhe. Nach drei bis vier Minuten vergrößerte sich die Diastole wieder und Rhythmusstörungen (Gruppenbildung) traten ein. Zugabe von Scillaren 1 : 500 000 führte nach wenigen Minuten zu einem mächtigen Ansteigen der Hubhöhe und zu starker Tonuszunahme. Der Stillstand erfolgte nach 18 Minuten in Mittelstellung und zwar stark atonisch.

Zusammenstellung der Scillarenversuche.

Scillaren-Konzentration	Art d. Ringerlösung	Anzahl d. Versuche	Art d. Stillstandes	Vergiftungszeit
1 : 200 000	Normal-Ringer	1	systol.	8 Minuten
1 : 400 000	„	5	„	10 „
1 : 500 000	„	3	„	11 „
1 : 500 000 bei 25°	„	2	„	8 „
1 : 200 000	Ringer o. Calcium	1	M.St.[1])	11 „
1 : 400 000	„	2	M.St.	19 „
1 : 500 000	„	4	3 M.St. 1 diastol.	41 „
1 : 500 000	Ca-Überschuß 100 %	4	1 systol. 3 M.St.	21 „
1 : 500 000	„ 200 %	1	„	22 „
1 : 500 000	K-Überschuß 200 %	3	„	21 „
1 : 500 000	„ 500 %	1	„	28 „

Ergebnis der Untersuchungen.

1. Scillarenkonzentrationen von 1 : 500 000 führen am isolierten Herzen des Landfrosches nach etwa 11 Minuten zum systolischen Stillstand.

2. Calciumentzug aus der Ringerlösung führt zu einer Verlängerung der Vergiftungszeit des Herzmuskels. Der Stillstand erfolgt in Mittelstellung.

3. Calciumüberschuß von 100 % und 200 % schiebt den Herzstillstand der öfters in Systole aber in den meisten Fällen in Mittelstellung erfolgte, hinaus.

4. Ein Überschuß von 200 % und 500 % Kaliumchlorid führt zu einer Verlängerung der Vergiftungszeit. Der Stillstand erfolgte hiebei in Mittelstellung.

Das Optimum der Vergiftungszeit ist nach obigen Versuchen unter physiologischen Bedingungen, bei normalem Verhältnis der Ionen zueinander gegeben.

[1]) Mittelstellung.

III. Folinerinwirkung:

a) in normaler Ringerlösung.

Folinerin in normalem Ringer führt zu einem ähnlichen Vergiftungsverlauf wie Strophanthin und Scillaren. Das isolierte Herz schlug jeweils erst einige Minuten in normalem Ringer und dann wurde das Glykosid zugegeben. Die angewandten Konzentrationen von 1 : 660 000, 1 : 500 000 und 1 : 330 000 führten ziemlich bald zu einer Zunahme der Hubhöhe und zwar langsam fortschreitend. Nach einigen Minuten konnte dann auch eine ebenfalls allmählich einsetzende Tonussteigerung beobachtet werden. Frequenzänderung und zwar Verlangsamung der Schlagfolge trat in allen Fällen ein; jedoch war die negativ chronotrope Wirkung nicht sehr stark. Rhythmusstörungen wurden nicht festgestellt. Der Stillstand erfolgte im allgemeinen in Systole. Bei schwächeren Konzentrationen blieb der maximale Endeffekt, also Kontrakturstellung aus. Es war aber auch in diesen Fällen noch von einem fast vollkommen systolischen Stillstand zu sprechen. Dem Ventrikelstillstand folgte erst nach kürzerer Zeit auch der Stillstand der Vorhöfe; letztere schlugen meist ziemlich kräftig weiter. Die Vergiftungszeit bei einer Folinerinkonzentration von 1 : 500 000 betrug im Durchschnitt 13,5 Minuten. Ein Auswaschen im Sinne einer vollkommenen Erholung gelang nicht. Es kam jedoch vor, daß nach mehrmaligem, kräftigem Auswaschen für längere Zeit unregelmäßige, in ihrer Schlagfolge stark verlangsamte Kontraktionen folgten. (Fig. 1).

b) in Ringer ohne Colcium.

Die Vergiftungszeit für Folinerin am isolierten Landfroschherzen in Ringer ohne Calcium ist verlängert und zwar ergab sich für eine Folinerinkonzentration von 1 : 500 000 eine Vergiftungszeit von 23 Minuten. Die typische Folinerinwirkung blieb in keinem Falle aus. Es erfolgt nach zwei bis drei Minuten eine Zunahme der Hubhöhe, die nach 8 bis 10 Minuten ihr Maximum erreichte. Kurz vorher setzte Tonussteigerung ein. Die Hubhöhe begann dann wieder allmählich zu sinken, die Tonuszunahme wurde stärker. Es kam auch diesmal zu dromotropen Störungen und zwar zu Gruppenbildung. Eine Verlangsamung der Schlagfolge setzte in Ringer ohne Calcium verhältnismäßig bald ein. Auch war die negativ chronotrope Wirkung eine intensivere. Der Stillstand erfolgte immer in Mittelstellung, sich bald mehr der Systole oder auch Diastole nähernd. Auswaschen mit Ringer ohne Calcium führte zu einigen Kontraktionen, die aber wohl mehr auf den durch den Druck ausgeübten mecha-

nischen Reiz zurückzuführen waren. Bei Zugabe von Normalringerlösung kam der Ventrikel momentan in Kontrakturstellung. Ein Auswaschen mit Normalringer gelang aber ebenfalls nicht. (Fig. 2).

c) bei Calciumüberschuß.

Die Versuche haben, unter Berücksichtigung der normalen Fehlergrenze ergeben, daß Erhöhung des Calciumgehaltes in der Ringerlösung ohne wesentlichen Einfluß auf die Folinerinwirkung ist; dies gilt sowohl hinsichtlich des Vergiftungsverlaufes, wie der Vergiftungszeit.

Ringer mit Calciumüberschuß führt infolge Sympathicuserregung zur Verstärkung der Systole. Bei Zugabe von Folinerin konnte eine weitere Zunahme der Hubhöhe kaum beobachtet werden. Tonuszunahme trat aber, wie in normaler Ringerlösung nach einigen Minuten ein. Ein früheres Einsetzen oder schnelleres Ansteigen des Tonus war nicht zu konstatieren. Eine Verlangsamung der Schlagfolge war allgemein, Gruppenbildung nur in einzelnen Fällen festzustellen. Der maximale Endeffekt, also Stillstand in Systole trat fast immer auf; jedoch konnte auch trotz erhöhtem Calciumgehaltes der Ringerlösung Stillstand in Mittelstellung oder sogar in Diastole beobachtet werden. Es ist natürlich wie bei allen biologischen Versuchen die Ansprechbarkeit des einzelnen Organes von großer Bedeutung. Dies dürfte die aus dem allgemeinen Rahmen fallenden Ergebnisse erklären.

Wenn es verschiedentlich durch Auswaschen mit Normalringer, sowie mit Ringer ohne Calcium vorübergehend zu Ventrikelkontraktionen kam, so kann man natürlich von einer Erholung auch hier nicht sprechen. Der Vorhof schlug durchwegs für einige Zeit kräftig weiter. (Fig. 3)

d) bei Kaliumüberschuß.

Ein Kaliumüberschuß in der Ringerlösung von 200 % und 500 % bei einer Folinerinkonzentration von 1 : 500 000 verzögert den Stillstand des isolierten Landfroschherzens. Die typische Folinerinwirkung trat in allen Fällen ein. Folinerin wurde stets erst zugegeben, nachdem das isolierte Herz einige Minuten in Ringerlösung mit erhöhtem Kaliumgehalt geschlagen hatte. (Sonderbarerweise reagierten manche Herzen mit einer Zunahme der Hubhöhe nach vermehrter Kaliumzufuhr, anstatt mit einer Verstärkung der Diastole). Nach kurzer Zeit erfolgte am Kaliumgeschädigten Herzen eine langsame Zunahme der Hubhöhe und nach wenigen Minuten kam es

zu Tonussteigerung. Eine geringe Verlangsamung der Schlagfolge war festzustellen. Gruppenbildung, also Rhytmusstörung trat in einem Fall mit 500 % Kaliumüberschuß ein und zwar wurde dabei der erhöhte Kaliumgehalt eine Stunde lang einwirken lassen und dann erst das Folinerin (1 : 500 000) zugegeben. Unter charakteristischem Verlauf kam es nach 35 Minuten zum Herzstillstand in Mittelstellung. Der Vorhof kam einige Minuten später, stark dilatiert, zum Stillstand. Auswaschen mit Normalringerlösung führte wieder zu Tonuszunahme und einigen Kontraktionen. Auf Zugabe von Ringer ohne Calcium erfolgte starke Tonusabnahme; zu Kontraktionen kam es jedoch nicht. Wiederholtes Auswaschen mit Normalringer führte dann zu schwachen und stark verlangsamten Kontraktionen. Von einer Erholung war natürlich nicht die Rede. (Fig. 4).

Zusammenstellung der Folinerinversuche.

Folinerin-Konzentration	Art d. Ringerlösung	Anzahl d. Versuche	Art d. Stillstandes	Vergiftungszeit
1 : 330 000	Normal-Ringer	1	systol.	12 Minuten
1 : 500 000	„	4	„	13,5 „
1 : 660 000	„	4	„	16 „
1 : 500 000	Ringer o. Calcium	4	M.St.[1])	23 „
1 : 500 000	Ca-Überschuß 10 %	1	systol.	14 „
1 : 500 000	„ 20 %	1	„	14 „
1 : 500 000	„ 50 %	2	„	11 „
1 : 500 000	„ 100 %	3	„	13 „
1 : 500 000	„ 200 %	4	„	11 „
1 : 500 000	„ 500 %	2	„	11 „
1 : 500 000	K-Überschuß 200 %	3	1 diastol.	21 „
1 : 500 000	„ 500 %	1	2 M.St.	35 „

Ergebnis der Untersuchungen .

1. Die Vergiftungszeit für Folinerin in einer Konzentration von 1 : 500 000 beträgt am isolierten Landfroschherzen 13,5 Minuten. Das Herz kam in Systole zum Stillstand.

2. Ringerlösung ohne Calcium schiebt den Herzstillstand, der dabei in Mittelstellung erfolgte um etwa 10 Minuten hinaus.

[1]) Mittelstellung.

3. Calciumüberschuß von 10 % bis 500 % hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Vergiftungsgeschwindigkeit, wie auf die Endstellung.

4. Kaliumüberschuß von 200 % und 500 % führt dagegen zu einer Verlängerung der Vergiftungszeit um 8 bis 9 bezw. 22 Minuten. Der Stillstand erfolgt in Mittelstellung, teils auch in Diastole.

Zusammenfassung.

1. Toxische Dosen von g-Strophanthin, Scillaren und Folinerin (Glykosid aus Oleander) weisen am isolierten Herzen von Rana temporaria im wesentlichen denselben Vergiftungsverlauf auf. Nach einer gewissen Latenzzeit, die für die einzelnen Glykoside verschieden ist, kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Hubhöhe, also vermehrter Arbeitsleistung. Dieser folgte eine langsam einsetzende und stetig fortschreitende Tonussteigerung. Der Stillstand des isolierten Herzens erfolgte bei stärkeren Konzentrationen der herzwirksamen Glykoside in Kontraktur, bei schwächeren Konzentrationen auch in Mittelstellung. Der Vorhof schlug meist noch einige Zeit kräftig und regelmäßig weiter. Eine Verlangsamung der Schlagfolge trat bei Strophanthin und Scillaren fast regelmäßig auf. Die negativ chronotrope Wirkung war aber bei Folinerin nicht besonders kräftig ausgebildet. Bei letzterem waren auch Rhytmusstörungen kaum zu beobachten, während die negativ dromotrope Wirkung bei Strophanthin und Scillaren in gleicher Konzentration in Form von Gruppenbildung deutlich zum Ausdruck kam. Auswaschen des herzwirksamen Glykosides im Sinne einer völligen Erholung gelang nicht. In einzelnen Fällen war zu beobachten, daß es für kürzere oder längere Zeit wieder zu schwachen und verlangsamten Ventrikelkontraktionen kam. Von einer weitgehenden Erholung war auch in diesen Fällen nicht die Rede. Die Vergiftungszeiten bis zum Herzstillstand betrugen für g-Strophanthinkonzentrationen von 1 : 200 000 und 1 : 500 000 11 bezw. 18 Minuten, für Scillarenkonzentrationen von 1 : 200 000, 1 : 400 000 und 1 : 500 000 8, 10 und 11 Minuten, für Folinerinkonzentrationen von 1 : 330 000, 1 : 500 000 und 1 : 660 000 12, 13,5 und 16 Minuten. Bei einer Vergiftungszeit von 10 bis 12 Minuten kam das isolierte Herz bei einer Strophanthinkonzentration von 1 : 200 000, einer Scillarenkonzentration von 1 : 400 000 und einer Folinerinkonzentration von 1 : 330 000 zum Stillstand. Hinsichtlich der Geschwindigkeit des Eintritts der Vergiftung nimmt also Scillaren die erste Stelle ein; Folinerin steht in der Mitte zwischen Scillaren und Strophanthin. Obige Beobachtungen lassen auch erkennen, daß eine gewisse Beziehung zwischen Vergiftungszeit und Glykosidkonzen-

tration besteht und zwar nimmt mit steigender Konzentration die Vergiftungszeit ab.

2. Ringer ohne Calcium verzögert den Eintritt des Ventrikelstillstandes des isolierten Froschherzens gegenüber Normalringerlösung sowohl bei Anwendung von g-Strophanthin, Scillaren und Folinerin. Der Vergiftungsverlauf wies jedoch gegenüber der Glykosidwirkung in Normalringer keine wesentlichen Veränderungen auf, insbesondere hinsichtlich der Zunahme der Hubhöhe und Tonussteigerung. Zum gewohnten Endeffekt, also zur maximalen Kontraktur kam es hiebei jedoch nicht. Der Stillstand erfolgte bei Strophanthin zwar unter starker Tonuszunahme, jedoch in Mittelstellung; Scillaren führte teilweise sogar zur diastolischer Endstellung und bei Folinerin kam es unter mehr oder weniger starker Tonuszunahme immer zum Herzstillstand in Mittelstellung. Wiederholtes Auswaschen führte niemals zur völligen Erholung. Wenn auch in einem Falle ein mit Scillaren in Ringerlösung ohne Calcium zum Stillstand gebrachtes Herz durch Auswaschen mit Normalringerlösung noch nach 14 Stunden schwach und stark verlagsamt schlug, so kann auch hier höchstens von einer teilweisen Erholung gesprochen werden. Es kann aber daraus mit Vorsicht geschlossen werden, daß Scillaren anscheinend nicht so fest, als die anderen herzwirksamen Glykoside g-Strophanthin und Folinerin an den Herzmuskel gebunden wird. In Bezug auf Haftfestigkeit sind bestimmt Unterschiede vorhanden. Deswegen unterscheidet man Glykoside erster Ordnung, (Digitalis) und solche zweiter Ordnung, zu denen auch Adonis gehört.

3. Calciumüberschuß (10 % bis 500 %) in der Ringerlösung hat auf die Wirkung von Strophanthin und Folinerin keinen Einfluß, sowohl hinsichtlich der Vergiftungszeit, wie des Vergiftungsverlaufes. Auch die tonisierende Wirkung obiger herzwirksamer Glykoside wurde nicht beeinflußt. Der Stillstand erfolgte teils in Systole, teils in Mittelstellung, aber meist noch stark tonisch. Sogar diastolischer Stillstand konnte bei Calciumüberschuß beobachtet werden. Diese Verschiedenheit wird wohl zum Teil der verschiedenen Empfindlichkeit der einzelnen Organe zuzuschreiben sein. Hemmend wirkt Calciumüberschuß in der Füllflüssigkeit des Herzens auf die Vergiftungszeit von Scillaren. Der Vergiftungsverlauf wies gegenüber der Wirkung in Normalringerlösung auch hier keine prinzipiellen Unterschiede auf. Der Stillstand erfolgte teils in Systole, teils aber in stark tonischer Mittelstellung.

4. Kaliumüberschuß (200 % und 500 %) in der Ringerlösung führte bei Strophanthin, Scillaren und Folinerin in allen Fällen zu einer Verlängerung der Vergiftungszeit. Die hemmende

Wirkung des Kaliums auf den Vergiftungsverlauf wurde regelmäßig beobachtet, denn Kalium wirkt ja der Calcium- und der Digitaliswirkung entgegen. Der Herzstillstand erfolgte bei Anwendung von Strophanthin bei Kaliumüberschuß durchschnittlich in Mittelstellung. Jedoch wurde bei Folinerinvergiftung auch häufig Endstellung in Diastole beobachtet.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Dr. Schübel für die Überlassung des Themas, sowie für seinen Rat und die Förderung der Arbeit meinen Dank aussprechen.

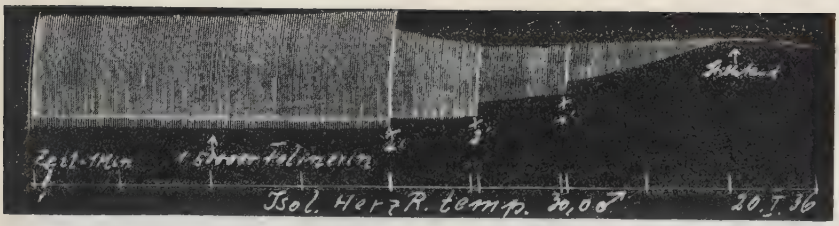


Fig. 1: Folinerinwirkung (Konzentration 1 : 500 000) am isolierten Herz von Rana temp. in Normalringer. Vergiftungszeit 13 Minuten.

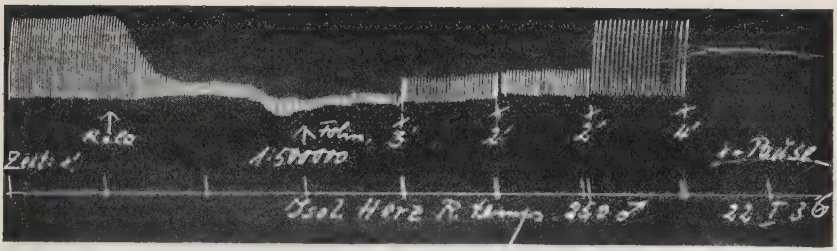


Fig. 2: Folinerinwirkung (Konzentration 1 : 500 000) am isolierten Herz von Rana temp. in Ringer ohne Calcium. Vergiftungszeit 16 Minuten.

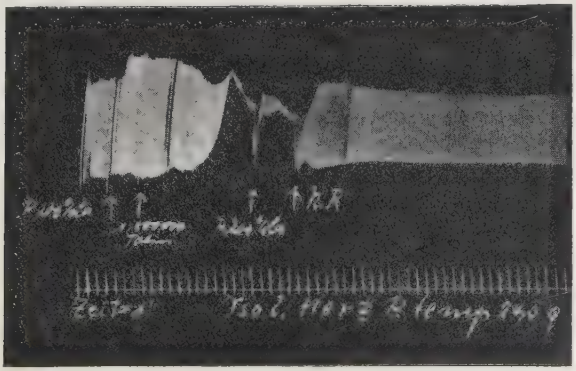
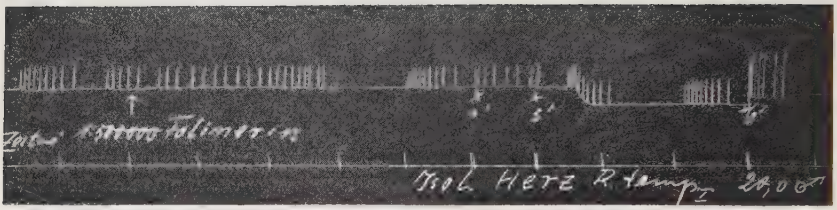


Fig. 3: Folinerinwirkung (Konzentration 1 : 500 000) am isolierten Herz von Rana temp. in Ringer mit 200 % Calciumüberschuß. Vergiftungszeit 12 Minuten.



Fortsetzung von Fig. 4.

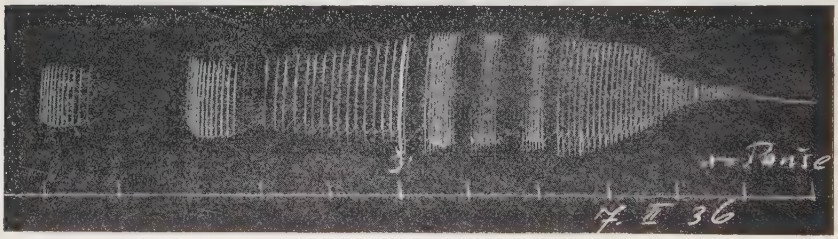


Fig. 4: Folinerinwirkung (Konzentration 1 : 500 000) am isolierten Herz von Rana temp. in Ringer mit 500 % Kaliumüberschuß. Vergiftungszeit 35 Minuten. Folinerin wurde zugegeben, nachdem vorher 1 Stunde lang die Ringerlösung mit erhöhtem Kaliumgehalt (500 %) eingewirkt hatte.

Literatur-Verzeichnis.

1. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1928, Bd. 130, S. 194.

   „Beitrag zur Frage des Synergismus zwischen Digitalis- und Calciumwirkung" von Hans Fischer.

2. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, 1926, Bd. 51, S. 633.
   „Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Calciumwirkung" von M. Mandelstamm.

   „Über das Verhalten des isolierten Froschherzens bei reiner Salzdiät" von R. Boehm.

4. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1920, Bd. 87, S. 343.

   „Über die Bedeutung des Calcium- und Kaliumionen bei Giftwirkungen am Herzen" von G. Zondek.

5. Werschinin, zitiert nach Hans Fischer (1).

6. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1913, Bd. 71, S. 251.

   „Über Beziehungen zwischen Herzmittel und physiologische Kationenwirkung" von Konschegg.

7. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie, 1922, Bd. 195, S. 588.
   „Über die Beseitigungen von Giftwirkungen am Herzen durch Calcium und andere zweiwertige Kationen" von E. Wiechmann.

8. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1917, Bd. 82, S. 131.

   „Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Calciumwirkung" von Loewi.

9. I. Tominaga, zitiert nach Hans Fischer (1).

10. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1917, Bd. 81, S. 247.

„Eigene Beobachtungen über die Verteilung sowie die arbeitssteigernde Wirkung von Herzglykosiden" von Weizsäcker.

11. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1930, Bd. 156, S. 211.

„Die Pharmakologische Gehaltsbestimmung von Strophanthinlösungen" von Hans Fasching.

12. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1923, Bd. 97, S. 156.

„Über Scillaren" von F. Grünwald.

13. Klinische Wochenschrift, Jahrg. 14, Nr. 16, S. 562 bis 567.
„Über Folinerin" von Flury und Neumann.

14. Deutsche Medizinische Woschenschrift, Jahrg. 56, 1930, S. 1727.
„Die Strophanthinlösungen des Handels und ihre Wirksamkeit" von Führer.

15. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1925, Bd. 106, S. 1 — 77.

„Beiträge zur Pharmakologie des Froschherzens" von Hedwig Langecker.

16. Klinische Wochenschrift, 8. Jahrg., Nr. 16, S. 724.
„Über Wirkung und Zusammenhänge von Calcium und Digitalis" von Dr. E. Billigheimer.

17. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1922, Bd. 94, S. 52.

„Über therapeutische und toxische Wirkung des Strophanthins auf das Froschherz" von Jarisch.

Lebenslauf.

Am 18. Juli 1909 wurde ich als Sohn des Reichsbahnsekretärs Joseph Schmitt in Erlangen geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Erlangen trat ich in die Oberrealschule dortselbst über, die ich im März 1929 absolvierte. Im ersten Semester meines medizinischen Studiums immatrikulierte ich mich in Kiel. Die folgenden vorklinischen und auch klinischen Semester studierte ich in Erlangen. Im Sommersemester 1932 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Im Frühjahr 1935 suchte ich um Zulassung zur ärztlichen Prüfung nach und legte dieselbe bis Juni dieses Jahres ab. Vom 1. Juli bis 31. Dezember 1935 praktizierte ich in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen. In der Zeit vom 1. Januar bis 29. Februar 1936 arbeitete ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Schübel am Pharmarkologischen Institut der Universität Erlangen. Seit 1. März 1936 bin ich in der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen als Medizinal-Praktikant tätig.